Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY APR 28 1930

Aus der Univ.-Hautklinik Gießen, Direktor Prof. Dr. Jesionek

1929

Zur Kenntnis der Psorospermosis follicularis Darier

(Dyskeratosis pseudofollicularis)

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von

Paul Diehl

aus Niederbiel

Gießen 1929

von Münchow'sche Universitäts-Druckerei Otto Kindt in Gießen

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Gießen

Referenten: Prof. Dr. A. Jesionek
Priv.-Dozent Dr. W. Engelhardt

Im Jahre 1889 wurde von Darier ein eigenartiges Krankheitsbild beschrieben, das er mit dem Namen: Psorospermosis follicularis cutis vegetans" belegte. Nach Klärung der wahren Natur der Psorospermien, die ursprünglich als die Erreger angesehen wurden, kam auf Vorschlag von *Jadassohn* der Name „Morbus-*Darier*" für die Krankheit in Anwendung. Von Qudry wurde sie nach ihren Krankheitserscheinungen *„Dyskeratosis pseudofollicularis Darier"* genannt. Die Anzahl der im Laufe von jetzt 40 Jahren veröffentlichten Krankheitsfälle überschreitet die Zahl 150 beträchtlich. Trotzdem kann man sagen, daß es sich um eine seltene Krankheit handelt. Für ihre Seltenheit spricht die Tatsache, daß bei dem klinischen und poliklinischen Material der Gießener Hautklinik nur dieser einzige Fall in den letzten 8 Jahren zur Beobachtung gekommen ist.

Das klinische Bild der *Darier*'schen Krankheit kann wohl heute auf Grund der großen Zahl von Beschreibungen im wesentlichen als geklärt betrachtet werden. Wie das aber bei den seltenen Hautkrankheiten meist der Fall ist, so treten bei neu beschriebenen Fällen immer wieder einmal noch nicht genügend beobachtete Erscheinungen zu Tage, die gelegentlich zur Pathogenese der Erkrankung beitragen können. So wurde z. B. in den ersten 5 Jahren nach Aufstellung des Krankheitsbildes in keinem einzigen Falle der damaligen Publikationen auf das Vorkommen von Schleimhauterscheinungen hingewiesen. Erst 1894 wurde von *Fabry* als erstem auf Schleimhautveränderungen in Form von Erhebungen im Mund und auf der Zunge hingewiesen. Daraufhin wurden in der Folgezeit in etwa 20% sämtlicher beschriebener Fälle derartige Schleimhauter-

scheinungen beobachtet. Daß etwa sich zufällig auf den Schleimhäuten vorfindende Veränderungen als zum Krankheitsbild des „*Morbus-Darier*“ gehörig bezeichnet werden, kann nur durch die ständige Vergrößerung der Kasuistik verhindert werden. Als derartige zufällige Nebenbefunde sind wohl vereinzelt in Form der Leucoplakie beschriebenen Veränderungen der Wangenschleimhäute zu betrachten.

Überblickt man die Mehrzahl der histologischen und klinischen Beschreibungen, so fällt auf, daß sich bei dieser seltenen Krankheit die Beschreibungen fast in stereotyper Weise wiederholen. Es gilt das aber nur insbesondere was das klinische Bild angeht für die voll entwickelten Krankheitsformen. Nach den Erfahrungen *Jaddassohns* finden sich nun auch nur schwer als „*Morbus-Darier*“ erkennbare Fälle, die als sogenannte „Formes frustes“ bezeichnet worden sind. Es sind das besonders die Fälle, in denen etwa nur Schleimhauterscheinungen oder nur Nagelveränderungen mit hie und da ganz abortiver, uncharakteristischer Knötchenbildung auftreten. Sowohl das klinische Bild als auch der histologische Befund sind hier mehr oder weniger verschwommen. Die Diagnose wird meist nur durch die Tatsache gefestigt, daß derartige Verlaufsformen gehäuft in „Darierfamilien“ beobachtet werden und neben ausgeprägten Fällen in der gleichen Familie zur Beobachtung kommen.

Das klinische Bild zeigt sich in voller Entwicklung in Form von dicht nebeneinander stehenden stecknadelkopf- linsengroßen derben Knötchen in allen Nuancen von hellrot bis sepiabraun. Die diesen Knötchen anhaftenden, schmutzig-gelblichgrünen oder erdbraunen Schüppchen, oder besser Hornbörkchen, sitzen fest auf und zeigen nach Lösen auf der Unterfläche ein Hornzäpfchen, dem eine Vertiefung der Haut entspricht. Nur selten kommt es vor, und zwar an jenen Stellen, welche stärker secernieren — z. B. in den Achselhöhlen, Leistenbeugen, Afterkerbe, am behaarten Kopf, hinter den Ohren und am Nabel — daß es zu Nässen kommt. An diesen nässenden Stellen entwickeln sich gelbe Borken, die, wie der auch von uns beobachtete Fall zeigte, einem krustösen Ekzem täuschend ähnlich sein können.

Auf dem Kopf kommt es nicht immer zur Bildung von Knötchen. Es können hier seborrhoischen Veränderungen gleichende oder auch warzenähnliche Gebilde entstehen. Die ursprünglich herrschende Ansicht, daß die Knötchen an die Follikelmündungen gebunden wären, trifft nur in beschränktem Umfange zu, da sie sich in ungefähr gleich hohem Maße an Schweißdrüsen gebunden oder auch auf der freien Haut vorfinden. Als besondere Praedilektionsstellen werden der behaarte Kopf, das Gesicht, insbesondere Schläfengegend und Nasolabialfalten, dann die Seitenpartien des Halses, die Achselhöhlen, das Brustbein, der Bauch, die Kreuzbeingegend, die äußeren Geschlechtsteile und die Afterkerbe bezeichnet. An durch irgendwelche Umstände besonderer Reizung ausgesetzten Hautpartien — aneinanderliegende durch Hautsekret mazerierte Flächen — kann es zur Bildung weicher zottiger mit übelriechendem Sekret bedeckter Bildungen kommen (Psorospermosis vegetans). Selten sind die Gliedmaßen betroffen. Eine Ausnahme machen Hände und Füße, auf deren Doralseite häufig Knötchen vorgefunden werden. Auf Veränderungen der volaren und plantaren Flächen in Form von Verhornungen und Schwielen mit Entwicklung grübchenförmiger Vertiefungen im Zentrum muß als für die Dariersche Dermatose charakteristisch hingewiesen werden. Fast immer kommen Veränderungen der Schleimhäute in ungefähr 20% vor. Sie finden sich auf der Schleimhaut der Lippen, des Mundes, des harten und weichen Gaumens, der Zunge, des Genitales und schließlich in einem einzigen Fall auch auf der Schleimhaut der Augenbindehaut. Leistendrüsenschwellungen werden bei dem unkomplizierten Krankheitsbild im allgemeinen nicht beobachtet. Die subjektiven Beschwerden sind in den Anfangsstadien verhältnismäßig gering, wenn „Nässen" auftritt können die Beschwerden größer werden. Unangenehm wird besonders von weiblichen Personen ein Betroffensein des Gesichtes empfunden. Ab und zu wird über Jucken geklagt. Die Mehrzahl der Erkrankungen weist daraufhin, daß die Krankheit am häufigsten in dem 2. Jahrzehnt zum ersten Male auftritt. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben worden, in der sie in den ersten Lebens-

monaten beginnt, *(Pawloff, Buzzi, Miethke)* und Fälle, die sehr spät beginnen, wie z. B. der von *Hallopeau* im 61. Lebensjahr.

Aus dem Studium der Literatur über die *Darier* Dermatose ergibt sich, daß folgende Punkte besondere Beachtung erfordern:

1. Prognose und abnorme Verlaufsformen.
2. Schleimhauterscheinungen.
3. Nagelveränderungen.
4. Psychische Störungen.
5. Entwicklungsanomalien der Haut und vorkommen von bösartigen Geschwülsten.
6. Auffällige Systematisierungen.
7. Erbbedingtheit.

Diese Fragen sind für die ersten 30 Jahre der Kenntnis des Morbus-*Darier* von *Spitzer* bearbeitet worden. Für das 4. Jahrzehnt sollen hier die aus der Literatur ersichtlichen Daten zugefügt werden. Nur anhangsweise wird dabei über die histologischen Untersuchungen der erkrankten Haut berichtet, da aus unseren Befunden neue Erkenntnisse nicht gezogen werden können. Eine etwas eingehendere Besprechung sollen die Beziehungen der Darierschen Dermatose zu einer Anzahl anderer Hauterkrankungen erfahren. Am Schluß wird unsere Ansicht über die Stellung der Darierschen Krankheit im System der Dermatosen und die Pathogenesen der Erkrankung niedergelegt.

Ich lasse vorerst die Krankengeschichte folgen, um dann auf die oben aufgeführten Punkte unter Berücksichtigung der Eigenheiten des beobachteten Falles näher einzugehen.

K. O. 18 Jahre, Haustochter, Engelrod.
Aufnahme 11. 11. 28.

Anamnese: Großvater hat angeblich „Schuppenflechte" gehabt. Sonst sollen in der Familie keine Hautkrankheiten vorgekommen sein. — Mutter im Oktober 27 an Herzwassersucht gestorben. Vater und eine Schwester leben und sind nach Angaben der Patientin gesund.

Patientin mit 8 Jahren an Masern erkrankt, sonst noch nie ernstlich krank gewesen.

Menarche mit 18 Jahren, zeitweise Dysmenorrhoe.

Im März 1926 traten an der Stirn kleine „Bläschen" mit hellem Inhalt auf; die ganze Stirn fing an zu nässen. Zeitweise hörte das Nässen auf, und es blieben kleine Pickel bestehen. Im Herbst 1926 ergriff dieser Pickelausschlag Hals, Nacken, die nähere Umgebung der Nase, um allmählich auch auf Brust, Rücken, Bauch und Kreuz-, Hüft- und Leistengegend überzugreifen. Patientin bemerkte auch, daß seit dieser Erkrankung verschiedene Fingernägel an ihren Enden aufsplitterten. Mit Ausnahme von ab und zu auftretendem geringen Juckreiz und starkem „Schwitzen" fühlte Patientin sich gesundheitlich wohl. Durch die Krankheit ihrer Mutter will sie etwas nervös geworden sein. Erst im November suchte sie mehr aus kosmetischen Rücksichten ärztlichen Rat. Der Hausarzt schickte sie sofort, ohne selbst zu behandeln, in die hiesige Poliklinik, wo ihr stationäre Behandlung empfohlen wurde.

Allgemeiner Befund: Mittelgroßes 48 kg schweres Mädchen in gutem Ernährungszustand.

Lungen und Herz o. B., ebenso die Abdominalorgane.

Mundhöhle: Zunge etwas belegt, Rachenring leicht gerötet, Schleimhaut blaß. Der Zungenrücken weist an der Spitze innerhalb der Medianlinie rosafarbene, stecknadelkopfgroße, papilläre Wucherungen auf. Wangen und Gaumenschleimhaut sind frei. Keine Drüsenschwellungen.

Alb. —	**Blutbild:**	Hgb.: 66%
		Neutro.: 61%
Sach. —		Lympho.: 26%
		Mono.: 9%
Sed. o. B.		Erythrozyten 3 388 000
		Leukozyten 5 000
		Eo.: 2% Mastzellen: 2%
Wa. R. negativ		M. T. R. negativ

Spezieller Befund: Kopfhaut seborrhoisch verändert, im Ganzen von gelblich-schmierigen, feuchten Schuppen bedeckt. Behaarung des Kopfes mäßig, Haare sehr dünn.

Auf der Stirn, den Schläfen, in der näheren Umgebung der Nase (Nasolabialfalten), in den Ohrmuscheln und vor und hinter den Ohren dichtstehende stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, im allgemeinen an die Follikelmündungen gebundene, aber auch frei vorkommende, papilläre Ekreszenzen von rot bis braungelbem oder auch erdbraunem Farbton. Gesichtshaut stark fettig glänzend. Hals (mit Aussparung des vorderen Teils), Nacken, Claviculagegend, Axillen, vordere und hintere Schweißrinnen, Mammae, die nähere Umgebung des Nabels, Kreuzgegend, Hüften — und Leistenbeugen sind ebenfalls bedeckt mit jenen mehr oder weniger dichtstehenden Effloreszenzen, die besonders in der Hüftgegend fast Linsengröße erreichen und deutlich als konische mit einem leicht abkratzbaren trockenen Hornschüppchen bedeckte Knötchen in Erscheinung treten. Die befallenen Hautstellen fühlen sich rauh an, einzelne Knötchen lassen deutliche Hyperaemie erkennen. Die Extremitäten sind frei.

Die Nägel sind sehr trocken und glanzlos, mehrere Fingernägel sind längs gestreift; das Nagelende des rechten Mittelfingers ist aufgesplittert.

Befund der Augenklinik: Außer einem Lidrandekzem beider Augen finden sich auf der Conjunktiva tarsi feinste Follikulosen. Sonst ist an den Augen ein krankhafter Befund nicht zu erheben.

Befund der Ohrenklinik: Die Schleimhaut der unteren Muschel zeigt beiderseits ein klein-stecknadelkopfgroßes Knötchen (Dariereffloreszenz?), sonst Hals, Nase und Ohren ohne Besonderheiten. — Neurologisch-psychiatrisch ohne krankhaften Befund.

Therapie und Verlauf: Pastenbehandlung, Höhensonne und interne Arsenmedikation hat zu einer Heilung nicht geführt. Krüstchen und Börkchen lassen sich wohl vorübergehend durch Salben und Bäder entfernen, kommen aber immer wieder. Die Hartnäckigkeit der Schuppenauflagerungen mit teils impetiginösen, teils völlig trockenen, brüchigen, rauh sich anfühlenden Oberflächenveränderungen läßt die alleinige Diagnose „Ekcema seborrhoicum"

ausschließen. Abgesehen von vorübergehenden spontanen Remissionen hat sich das Krankheitsbild gegenüber dem Aufnahmebefund verschlechtert.

Histologischer Befund:

Excistionsmaterial: Junge isolierte Knötchen der linken Hüftgegend (Novocain-Suprareninanaesthesie), Paraffineinbettung.

Färbungen: Reine Haematoxilinfärbungen und combiniert mit van Gieson oder Eosin, Elasticafärbung nach Weigert, Methylgrün-Pyroninfärbung, polychrome Methylenblaufärbung, Mucicarminfärbung.

Die Haut in der Umgebung der Knötchen zeigt geringgradige Hyperkeratose, Verbreiterung der Reteschicht und Verlängerung bezw. Verkürzung der Papillen. Die Basalzellschicht ist gegenüber ihrem unterhalb der Knötchen sitzenden Anteilen stärker pigmentiert. Die Cutis ist völlig ohne Besonderheiten. Auffallende pathologische Veränderungen finden sich eigentlich nur im Bereiche der Knötchen. Schnitte durch die Peripherie der Knötchen zeigen eine starke Akanthose mit nur geringer Hyperkeratose und Verbreiterung der Keratohyalinschicht. Die Papillen sind in stärkerem Maße verbreitert oder verschmälert, verlängert oder verkürzt. Hier und da finden sich epitheliomartige Verzweigungen, die an drüsige Gebilde in der Cutis denken lassen. Ab und zu finden sich spärliche Mitosen in der Keimschicht und im Rete Malphigi. Direkt unterhalb des Knötchens finden sich perivasculäre Infiltrate.

Ein Schnitt durch das Zentrum der Knötchen ergibt ein für die Dariersche Dermatose charakteristisches Bild mit allerdings in der Cutis etwas stärker als gewöhnlich ausgebreiteten Entzündungserscheinungen. Es fällt bei der Betrachtung eine Verbreiterung fast aller Epidermisanteile in die Augen — vor allem die Hypertrophie der Hornschicht und der Körnerschicht. Die Papillen bilden an der Knötchenperipherie fingerförmige schmälere oder breitere Gebilde, *Epithelsproßbildungen,* deren zellige Elemente öfters Mitosen erkennen lassen. Die Hyperkeratose reicht in Gestalt eines *Hornzäpfchens* mit Nestern parakeratotisch ver-

änderter Zellen tiefer in die Epidermis hinein. Im Rete Malphigi fällt die fast in jedem Schnitt nachweisbare *Lückenbildung* auf. Diese unterhalb des Hornzapfens befindlichen Hohlräume haben als untere Begrenzung oft nur die Basalzellschicht, die sich entgegen den Angaben anderer Untersucher durch ihren Pigmentmangel auszeichnet. Auch scheinen die einzelnen Basalzellen in ihrer Form deutlich verändert — abgeplattete, spindelförmige, vieleckige und runde, kleinere und größere geben der Keimschicht ein eigentümlich „unruhiges" Gepräge. Die Hohlräume stellen unregelmäßig begrenzte, sehr häufig *spaltartige Bildungen* dar, in denen Schleim oder Fibrin nicht nachgewiesen werden konnten. Sie sind ohne nachweisbaren Inhalt, enthalten jedoch ab und zu eine vom Rete abgerissene Zelle. Die oberhalb dieser Lücken befindlichen Zellen des Stratum Malphigi zeigen zum Teil die bekannten Degenerationen in Form der *„corps ronds"* und *„grains"*; sie nehmen in der Körnerschicht an Zahl zu. Ein Stratum lucidum ist nicht einwandfrei nachweisbar. In der Cutis befinden sich unmittelbar unter der veränderten Basalzellschicht perivasculäre Lymphozytenfiltrate, aber auch Zellanhäufungen, die eine Beziehung zum Gefäßsystem nicht einwandfrei erkennen lassen. Mit der Methylgrün-Pyroninfärbung lassen sich spärliche Plasmazellen nachweisen. Die Veränderungen in der Cutis treten gegenüber den Veränderungen des Epithels in den Hintergrund und scheinen secundär reaktiver Natur zu sein.

Epikrise: Im 16. Lebensjahr treten bei einem jungen Mädchen, das noch nicht menstruiert ist, im Anschluß an eine an der Stirnhaargrenze auftretende mit „Bläschen" und Nässen einhergehende Entzündung „kleine, hartnäckig bestehen bleibende Pickel" auf, die sich im Lauf eines halben Jahres über die seborrhoischen Prädilektionsstellen des Körpers ausbreiten. Beschwerden macht die Krankheit fast nicht, die Patientin kommt mehr aus kosmetischen Gründen zur Klinik. Sie klagt jedoch über eine „leichte Nervosität", über „stärkeres Schwitzen" an den Handinnenflächen und Fußsohlen und leichte Verletzbarkeit der Nägel. Anamnestisch ergibt sich eine „Schuppenflechte" bei

dem Großvater der Kranken. Das zuerst an seborrhoische Veränderungen mit Ekzema scrophulosorum denken lassende Krankheitsbild entwickelte sich während des Kliniksaufenthaltes immer mehr zur typischen Darierschen Dermatose. Dabei ist die Lokalisation der Knötchen an den Prädilektionsstellen der Seborrhoe in die Augen springend. Schleimhauterscheinungen zeigen sich auf dem Zungenrücken und der Conjunctiva tarsi. Nagelveränderungen können einwandfrei nachgewiesen werden. Der Krankheitsverlauf zeigte deutliche wohl als Spontanremissionen aufzufassende Besserungen, abwechselnd mit Schüben, die insbesondere während der Menstruation oder im Anschluß an therapeutische Pastenbehandlungen auftreten und mit deutlicher Hyperaemie der Einzelefflorescenzen einhergehen. Beim Vergleich des Aufnahmebefundes mit dem 6 Wochen später erhobenen, muß eine Weiterausbreitung zweifellos zugegeben werden.

1. Prognose und abnorme Verlaufsformen.

Die große Mehrzahl sämtlicher Untersucher steht auf dem Standpunkt, daß die Psorospermosis durch keine der bis jetzt angewandten Heilmittel zum Schwinden gebracht werden kann. Das ganze therapeutische Rüstzeug, einschließlich Röntgen und Licht, Radium und Thermocoagulation, Arsenikinjektionen, Lebertranpräparaten, Einreibungen mit grauer Seife, Pyrogallussalben, Organotherapie, insbesondere mit Schilddrüsenpräparaten, all das ist ohne Erfolg versucht worden. Kommt es nach einer der angegebenen Behandlungsarten, insbesondere nach Radium zur Narbenbildung, so zeigen diese Stellen wohl in der Umgebung, nicht aber auf dem Narbengewebe selbst neue Knötchen. Dagegen wird von allen Untersuchern betont, daß spontane Besserungen ohne irgendwelche Heilmaßnahmen eintreten. Diese Spontanremissionen müssen beachtet werden, wenn über den Erfolg irgendeines Heilmittels geurteilt werden soll. Ganz selten soll es sogar zu einer spontanen Ausheilung gekommen sein. In den meisten Fällen jedoch muß man auf irgendwelche Ursachen hin — als Folge in-

nerer oder äußerer Reizwirkungen, — auf Rezidive gefaßt sein. Bäder, Pastenapplikationen einerseits und Menstruation andererseits müssen in unserem Fall als derartige Reize bezeichnet werden. Überblickt man die angegebenen Behandlungsarten und die mit ihnen erzielten Heilerfolge, so ist das Urteil von *Sachs* und *Riecke* „weder spontan noch durch irgendwelche Therapie heilbar" auch heute noch gültig. Dagegen ist die Prognose quod vitam in jeder Beziehung günstig.

Die Dyskeratosis pseudofollicularis Darier wird wohl in sehr vielen Fällen dem Dermatologen erst dann zu Gesicht kommen, wenn das Krankheitsbild in voller Ausdehnung den Körper ergriffen hat. Die Hauterscheinungen an und für sich machen ja meist keinerlei Beschwerden, und erst das Auftreten von Knötchen an sichtbaren Körperstellen — Gesicht, Hals oder Händen — läßt die Patienten zum Arzt gehen. Daher mag es wohl kommen, daß eine große Anzahl von Ps.-Fällen, — insbesondere in den ersten Jahren nach Beschreibung des Krankheitsbildes — verkannt oder unter falscher Diagnose beschrieben wurde. Auf die mit anderen Erkrankungen möglichen Verwechslungen wird später eingegangen werden. Hier soll nur soviel betont werden, daß gewisse abnorme Verlaufsformen bei der Darierschen Dermatose sicher vorkommen. Seborrhoeähnliche Krankheitsbilder, Kopfhauterkrankungen, die an krustöse Ekzeme denken lassen, verschleiern das Bild oft derartig, daß erst im Laufe der Zeit die richtige Diagnose gestellt werden kann. Bei einem von *Spitzer* beschriebenen Fall trat periodenweise im Gesicht eine akut entzündliche Impetigo auf, unter der sich die papulösen Darierefflorescenzen verbargen. *Bettmann* betont, daß typische Darier-Efflorescenzen aus allen möglichen andersartigen Hautblüten durch Umbau entstehen können. Er schreibt: „An Stelle der Buntheit der Partialefflorescenzen sieht man später die Uniformität der namentlich an die Prädilektionsstellen der Seborrhoe gebundenen D. Efflorescenz." Ein Kranker von *Werther* wurde wegen eines Ekzems an Kopf und Nacken aufgenommen, die Diagnose „Morbus Darier" ergab sich erst nach Kliniksbeobachtung. *Scomazzoni* berichtet über

die Entwicklung eines Morbus Darier im Anschluß an ein akutes, entzündliches, papulovesiculöses Exanthem. Nach Behandlung mit Röntgenstrahlen tritt im gleichen Fall wiederum eine akute vesiculöse Hautentzündung auf, deren Einzeleffloreszenzen (Bläschen) nach einer gewissen Zeit eine Umwandlung in typische dyskeratotische Hautblüten der Darierkrankheiten beobachten lassen. Von *Brünauer* werden 3 Fälle beschrieben, deren Hautveränderungen zuerst an den Prädilektionsstellen des seborrhoischen Ekzems auftraten und sich von da aus weiter verbreiteten. All' diese Fälle haben Ähnlichkeit mit unserer Kranken, insofern als auch unsere Patientin deutlich seborrhoische Veränderungen der Haut erkennen läßt, und daß die Diagnose insbesondere wegen des akuten impetiginösen Ekzems der Kopfhaut einschließlich der Stirngegend diagnostische Schwierigkeiten bereitet hat. Die vorhandenen Knötchen an den abhängigen Bauchpartien waren so klein, daß zuerst sogar an ein Lichen scrophulosorum gedacht werden mußte. Erst allmählich entwickelten sich die Effloreszenzen zu typischen Darierknötchen, die die Diagnose ermöglichten.

II. Schleimhauterscheinungen.

Spitzer schreibt, daß nach Literaturberichten „die Schleimhaut zweifellos zu den selteneren Lokalisationen der D. K. gehört, wenigstens, soweit dies aus den bisherigen oft sehr unvollständigen Mitteilungen hervorgeht." In der Arbeit von *Brünauer* wird jedoch gezeigt, daß ca. 20% aller beobachteten Darierfälle Schleimhauterscheinungen zeigen. Es ist anzunehmen, daß bei den früher beschriebenen Fällen auf Schleimhaut erkrankungen nicht geachtet wurde oder daß sie übersehen wurden. Vielleicht ist ihnen auch keine Bedeutung zuerkannt worden, weil sie für zufällige, nicht zur Darierschen Dermatose gehörige Effloreszenzen aufgefaßt wurden. Nach *Spitzer* kann man unterscheiden in typische, atypische und rein zufällige Schleimhauterscheinungen. Zu letzteren gehören zum Beispiel die öfters beobachteten Leukoplakien der Mund schleimhäute und die von *Cavalucci* beschriebene „lingua scrotalis". *Spitzer* be-

obachtete selbst in einem Fall am Übergang vom harten zum weichen Gaumen typische, histologisch charakteristische Darierknötchen. Späterhin wurden in der Literatur eine ganze Reihe von Schleimhautbefunden erhoben. *Buschke, Fink* und *Cavalucci* sahen Erscheinungen am harten Gaumen; *Borghoff* sah eine Beteiligung der Schleimhaut bei einem an Darierkrankheit leidenden 27 Monate alten Jungen. *Werther* beschreibt bei einem 14jährigen taubstummen Patienten mit Darierkrankheit blauweiße Knötchen in den Wangentaschen. *Siemens* berichtet über einen Fall mit Erscheinungen auf der Zunge: dieselben sind hier nur in der Mittelfurche lokalisiert, genau wie in dem von uns beschriebenen Fall. Ob alle beschriebenen Schleimhauterscheinungen als charakteristisch für die Darier Dermatose oder als atypische oder rein zufällige Befunde zu bezeichnen sind, mag dahingestellt bleiben, da nicht in jedem Fall eine histologische Untersuchung angestellt worden ist. Soviel steht jedenfalls fest, daß es Schleimhauterkrankungen gibt, die mit der Darierschen Dermatose in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Als Kuriosum wäre ein Fall von *v. Zumbusch* zu erwähnen, der Darierknötchen auf dem Trommelfell beobachtete. Dem einzigen von *Sachs* beschriebenen Fall mit Veränderungen auf der Bindehaut des Auges schließt sich der unsere mit einem noch nicht beschriebenen Knötchenbefund auf der Conjunctiva tarsi an.

III. Nagelveränderungen.

Boeck hat zum ersten Mal auf Nagelveränderungen bei Dariersche Krankheit hingewiesen und sie geradezu als „pathognomisches Symptom" bezeichnet. Bei den in der Literatur niedergelegten Darierfällen wird mit ganz verschwindenden Ausnahmen immer auf derartige Veränderungen hingewiesen. Sie bestehen in einer Längsstreifung, Brüchigkeit oder Verdickung der Nägel, die entweder als eine dieser 3 Formen oder auch gleichzeitig nebeneinander zur Beobachtung kommen. *Bettmann, Putten, Cavalucci* und *Fischer* berichten über solche Anomalien der Zehen- und Fingernägel. *Fischer* fand bei seinem Fall eine subun-

guale Keratose der Nägel, während *Werthers* Patient gar keine Nagelabnormitäten aufwies. In unserem Fall konnten wir Brüchigkeit, Längsstreifung und zeitweises Aufsplittern an den Nagelenden (hier aber nur an den Fingernägeln) feststellen.

IV. Psychische Störungen

Hautkrankheiten und psychische Störungen sind wiederholt beobachtet worden. Ich erinnere hier nur an derartige Zusammenhänge mit angeborenen Muttermälern oder der Recklinghausenschen Krankheit. *Spitzer* konnte derartige früher bei dem Morbus Darier beobachtete Störungen ebenfalls an seinen Fällen feststellen. Den einen ordnet er in die Gruppe „schwieriger Patienten" ein, einen anderen bezeichnet er als „Psychopath mit Schwankungen in der Gemütslage", bei dem 3. Fall konnte eine Herabsetzung der Intelligenz festgestellt werden. Nervenfachärztliche Untersuchung hält *Spitzer* in jedem Fall für unbedingt nötig, da bisweilen die geistigen Störungen gering und wenig auffallend sind. Auch in der neueren Literatur werden in der Beobachtung Darierkranker solche psychischen Defekte erörtert. *Louste* und *Barbier* beschreiben eine an generalisierter Darierscher Krankheit leidende 36jährige Frau mit geistiger Minderwertigkeit. *Schneider* berichtet über einen Fall mit Beschränktheit und psychischer Labilität. *Jordans* Patient, der seit dem 10. Lebensjahr erkrankt ist, erleidet im 16. Lebensjahr einen neuen Schub und gleichzeitig eine offensichtliche Schizophrenie. *Artom* erwähnt einen 26jährigen Idioten in einer Irrenanstalt mit typischen Darierhauterscheinungen. Schließlich *Jschewski* berichtet, daß eine 22jährige Frau, die vor 15 Jahren erkrankte, vor 3 Jahren „rasend" wurde, Selbstmordversuche machte und später in Melancholie verfiel. Aus diesen Berichten geht zur Genüge hervor, daß Darierkrankheit und Psyche in enger Verbindung stehen. Hieraus können gewisse Rückschlüsse auf die Pathogenese des Krankheitsbildes gezogen werden, da es sich bei den psychischen Störungen ebenfalls um Erkrankungen eines Ektodermabkömmlings handelt. In unserem Fall weist das intelligente Mädchen irgendwelche Intelligenzdefekte oder psychische Störungen nicht auf.

V. Anderweitige Entwicklungsanomalien.

Neben den psychischen Störungen werden in der Literatur noch anderweitige Entwicklungsanomalien, wie Ichthyosis, Spina bifida, Hypertrichosis sacralis, Pectoralisatrophie, Sehstörungen und Assymmetrie des Schädels beschrieben, also Entwicklungsstörungen, die für fehlerhafte keimplasmatische Vorgänge als Beweise angeführt werden können.

In der Zeit, die nach den *Spitzerschen* Veröffentlichungen liegt, berichtet *Jaentsch* von einer 50jährigen Frau, deren Dariersche Dermatose einherging mit schweren Anfällen von Augenschmerzen und Lichtscheu. Bei der Untersuchung fand man beiderseits eine starke Ziliarinjektion mit zahlreichen Gefäßen, die pannusartig in der Hornhaut verliefen, und in der Umgebung eines Gefäßästchens ein winziges Knötchen, das als Darierefflorescenz angesprochen wurde. Über abnorme Schädelbildung, Verbildung der Ohren und einen congenitalen Muskeldefekt berichtet *Former*. Auch auf das Vorkommen bösartiger Geschwülste wird im letzten Jahrzehnt mehr geachtet. *Sarcome* und *Carzinome* sind wiederholt beschrieben worden. (*Fabry*, *Spiethoff*, *Volmer*, *Fried* u. a.). Die Entscheidung, ob es sich hier um ein zufälliges Vorkommen handelt, scheint mir nicht ohne weiteres gegeben werden zu können. Ein so häufiges Vorkommen von bösartigen Geschwülsten wie bei der Acanthosis nigricans besteht jedenfalls nicht. Innersekretorische Störungen sind wiederholt beschrieben worden, ohne daß diese allerdings primär auf die Haut zu beziehen wären. Immerhin ist in unserem Fall an einen Zusammenhang zwischen ovarieller Dysfunktion und Hauterscheinungen zu denken, da eine Abhängigkeit offenbar besteht.

VI. Auffallende Systematisierungen.

Aus den klinischen Beschreibungen geht hervor, daß bei dem Morbus-Darier bestimmte Körperstellen bevorzugt werden (Kopf, Nacken, Hals usw.). Schon vor *Spitzer* aber wurden Fälle beobachtet, bei denen sich die Darierefflorescenz in linien- oder bandartigen Zeichnungen, oder auch

in Streifenform zeigte. Diesen Fällen, die an *Naevi* erinnern, fügt *Spitzer* 2 neue Fälle hinzu. Der erste Fall zeigt eine auffallend symmetrische, bandartige Anordnung der Knötchen auf beiden Armen; der andere zeigt beiderseits symmetrische, streifenförmige entlang der 2. und 7. Rippe hinziehende Darierveränderungen. Besondere Erwähnung verdient ein Fall von *Pinkus* und *Ledermann,* bei dem sich die Effloreszenzen von Beginn an in den Linien und Gebieten der betreffenden Nervenbegrenzungen anordneten und sich hier auch bis zum Tode der Patientin weiter ausbreiteten. *Arndt* beschreibt bei einem Mann eine histologisch typische Dariererkrankung mit dem Bild eines halbsystematisierten *Naevus* an der rechten Brustseite. Besonderheiten betreffs der Lokalisation wurden bei dem von uns beobachteten Fall nicht festgestellt.

VII. Erbbedingtheit.

Daß Erblichkeit und familiäres Vorkommen bei der Darierschen Dermatose verhältnismäßig oft vorkommt, war schon in der ersten Zeit nach Bekanntwerden dieses Krankheitsbildes beobachtet worden. Im Laufe der Jahre hat man festgestellt, daß über $^1/_4$ der beobachteten Fälle gewisse Keimschädigungen durch Blutverwandtschaft zeigten. Von den verschiedensten Autoren (Spitzer, Brünauer, Bettmann, Meirowsky, Siemens u. a.) wird die Darierdermatose, insbesondere wegen der Erblichkeit und des familiären Auftretens zu den Genodermatosen gerechnet. Die Annahme findet im Vorhandensein angeborener Stigmen, Anomalien, Mißbildungen der Haut, Geistesstörungen, also Veränderungen, die durch Störungen im ektodermalen Keimplasma bedingt sind, eine gewisse Bestätigung. *Brünauer* berichtet von einer Familie, bei der in 3 aufeinander folgenden Generationen die Affektion bei einzelnen Familienmitgliedern in Erscheinung trat. Von den in den letzten 10 Jahren beschriebenen Darierfällen, die für die Erbbedingtheit sprechen, ist ein Fall von *Whithouse* erwähnenswert, der die Krankheit in einer Familie bei Großmutter, Mutter, einem Sohn, einer Tochter und 2 Onkel feststellen kann. Auch das

Enkelkind zeigt einen wahrscheinlich als Morbus Darier anzusprechenden Herd an der Handinnenfläche. Von einer Vererbung vom Vater auf den Sohn berichtet schließlich noch *Schneider* in letzter Zeit. *Fischer,* der auf Veranlassung von *Siemens* eine Vererbungsmöglichkeit bei der Darierschen Krankheit näher untersucht hat, kommt zu dem Ergebnis, daß „die Ursache der Darierschen Krankheit zum mindesten im größten Teil der Fälle eine dominante Erbanlage ist."

Die Ähnlichkeit des klinischen Bildes des M. Darier mit gewissen anderen Hauterkrankungen ist ebenso wie der öfters nicht ganz eindeutige histologische Befund Gegenstand wissenschaftlicher Abhandlungen gewesen. So waren es bestimmte seltene Akneformen, die von *Touton* mit Morbus Darier in Zusammenhang gebracht wurden — die von *Lutz* 1860 beschriebene „Hypertrophie générale du systeme sebacée, die „acné sebacée concrète avec Hypertrophie" (*Besnier, Hallopeau* etc.) und die „acné cornée végetante (Gaucher). Diese Krankheitsbilder stimmten mit den Erscheinungen, die der Morbus Darier vorweist weitgehend überein, vielleicht sind sie sogar mit ihm identisch. Es könnte gegen die Identität eingewendet werden, daß die Akneformen streng an die Follikel gebunden sind, was beim M. D. durchaus nicht der Fall ist, und daß Nagelveränderungen fehlen, die bei der Psorospermosis fast immer beobachtet werden.

Auf besondere verwandtschaftliche Beziehungen zwischen M. Marier und Acanthosis nigricans wird schon von *Darier* selbst und später von *Hallopeau* aufmerksam gemacht. *Kuznitzky,* der die Ähnlichkeit der beiden klinischen Krankheitsbilder nicht verkennt, betont jedoch, daß die Primäreffloreszenzen bei der Acanthosis nigricans und dem M. Darier sich dadurch unterscheiden, daß in dem einen Fall äußerst selten Krusten oder Schuppen beobachtet wurden, während die Knötchen des M. D. immer ein Krüstchen trügen. Auf diese Unterschiede legt *Hallopeau* mit Recht keinerlei Gewicht, sondern macht auf die große Ähnlichkeit des histologischen Bildes der beiden Dermatosen aufmerksam. Von ihm bei der Dystrophia pap. et pigmen-

tosa beobachtete Nagelveränderungen zusammen mit warzenartigen Veränderungen auf dem Handrücken und Schleimhauterscheinungen lassen ihn an eine Identität denken. Zuletzt ist diese Frage eingehender von *Brünauer* behandelt worden. Auf Grund von Vergleichsuntersuchungen am histologischen Schnitt glaubt der Untersucher deutliche und auffällige Unterschiede gefunden zu haben: Parakeratose, Hornpfropfbildungen und Lakunen („Lücken"), fehlen bei der Acanthosis nigricans ebenso wie die fingerförmigen Fortsätze der Basalzellreihe und die „Grains"; die „corps ronds" sind nur vorgetäuscht, sodaß der wesentliche histologische Befund sich erstreckt auf: Hyperkeratose, Acanthose, Melanoblastenvermehrung zwischen den Zellen des Str. spinosum und Papillarhypertrophie. Die Tatsache, daß beim Morbus Darier hin und wieder maligne Geschwülste beobachtet werden, während sie bei der Acanth. nigr. relativ häufig, aber keinesfalls regelmäßig beschrieben wurden, kann als Identitätsbeweis wohl nicht angeführt werden.

Die klinische Ähnlichkeit excessiver Formen des M. D. mit schweren Fällen von Ichthyosis vulgaris lies *Hutchinson, Wilson* u. a. die beiden Erkrankungen in verwandtschaftliche Beziehungen bringen. Das Nebeneinandervorkommen von M. D. und Ichthyosis bei demselben Kranken bezw. in derselben Familie wurde von *Bizzozero* und *Rothe* beobachtet. Trotz gewisser Analogien muß jedoch nach Vergleich der klinischen und histologischen Befunde eine Identität abgelehnt werden. Beziehungen bestehen insofern, als beide Erkrankungen zu den kongenitalen Verhornungsanomalien gerechnet werden müssen, worüber später noch gesprochen werden muß.

Ähnlichkeiten des histologischen Bildes verlangen ein kurzes Eingehen auf die Beziehungen unserer Dermatose zum M. Paget, M. Bowen und Molluscum contagiosum. Wegen des Auftretens diskeratotischer aus dem Rete Malphigi stammender Zellgenerationsprodukte (corps ronds und grains) sind diese Erkrankungen von *Bowen* und *Darier* in eine Gruppe der „Dyskeratosen" zusammengefaßt worden. Trotz der verschiedenen pathologischen Prozesse

zeigen sich auch noch andere auffällige Gleichheiten im histologischen Bild. Morbus Paget und Darier Dermatose zeigen in gleicher Weise die Unordnung der Malphigischen Zellschichten, die besonders im histologischen Bild von Schleimhauterscheinungen (Brünauer, Kren) hervortreten. Lücken- und Spaltbildungen werden von Unna in seiner Histopathologie gelegentlich der Besprechung der Hautcarzinome geschildert. Könnte man nach der Ähnlichkeit derartiger Befunde an die Möglichkeit späterer Carzinomentstehung aus Darierefflores zenzen denken, so muß festgestellt werden, daß Fälle maligner Degeneration bisher noch nie zur Beobachtung gekommen sind.

Gegenüber dem Lichen ruber acuminatus kann das Fehlen folgender klinischer und histologischer Punkte angeführt werden: Juckreiz, Gebundensein an Follikel und Schweißdrüsenausführungsgänge, stärkere Infiltrate in der Cutis um die Follikel herum, ausgesprochenere Hornkegelbildung. Das Vorhandensein von Corps ronds und Grains wäre nicht als gültiger Gegenbeweis anzusehen, da diese Epitheldegenerationen bei den verschiedensten Krankheitsbildern vorkommen können.

Die Vielfältigkeit der Beziehungen zu anderen Dermatosen hat bei der D. Dermatose die Einordnung in das System der Hautkrankheiten erschwert. Ursprünglich als Infektionskrankheit aufgefaßt (*Darier, Lustgarten, Mansuroff, Ravogli*), dann zu den selteneren Acneformen gerechnet (*Gaucher, Hallopeau*), zeitweilig als Abart der Ichthyosis vulgaris (*Doctor*) bezeichnet oder von *Kreibisch* zu den „angioneurotischen Affektionen" gezählt, steht die Mehrzahl der Forscher heute auf dem Standpunkt, daß die Dariersche Krankheit als „Genodermatose" im Sinne von *Meirowsky* und *Bettmann* aufzufassen ist. Für die Zugehörigkeit zu den Genodermatosen sprechen vor allem Erblichkeit und familiäres Auftreten, das häufige Vorhandensein von kongenitalen Stigmen, Anomalien, Mißbildungen der Haut und von psychischen Defekten. Auch die ausgesprochene Symmetrie in der Anordnung der Krankheitserscheinungen kann in diesem Sinne verwertet werden. *Kausalgenetisch*

kann über die Pathogenese der Erkrankung nichts mit Bestimmtheit gesagt werden. In Bezug auf die formale Genese ist zu betonen, daß die Hauptveränderungen sich in der Basalzellschicht der Epidermis abspielen und daß hiergegen die geringgradigen als secundärer Natur aufzufassenden entzündlichen Veränderungen in der Cuits ganz zurücktreten, ja sogar vielleicht auf die meist mit der Darierschen Dermatose vergesellschaftete Seborrhoe zurückzuführen ist. Mit *Brünauer* glauben wir deshalb, daß die Basalzellschicht für die Pathogenese von wesentlicher Bedeutung ist und stellen uns die Entstehung des mikroskopischen Bildes so vor, daß die durch eine unbekannte Kausalgenese hervorgerufene Unordnung der Basalschicht — der Parenchymhaut Jesioneks — mit Verlust des regelmäßigen Gefüges und der pallisadenförmigen Anordnung, zu einem Abreißen der Verbindung mit den darüberliegenden Retezellen führt (Lücken- und Spaltbildung), die dann dadurch der schnellen hyalinen Degeneration verfallen. Para- und Hyperkeratose sind zum größten Teil zurückzuführen auf die durch die Unordnung im Rete gestörte, krankhaft veränderte Durchfeuchtung mit Gewebsflüssigkeit, wodurch der gesamte biologische Zellstoffwechsel gestört ist.

Macht man sich die Bettmannsche Ansicht zu eigen, daß sich die charakteristischen Veränderungen der Darierschen Krankheit aus andersartigen und untereinander verschiedenen Arten von Effloreszenzen und Hautläsionen herausentwickeln können, und das Entscheidende bei der Darierschen Erkrankung in der angeborenen, eigenartigen und für das Leiden spezifischen Reaktionsfähigkeit der Haut liegt, und bedenkt man weiter, daß in allen beschriebenen Darierfällen gerade die seborrhoischen Hautstellen in hohem Maße befallen sind, daß weiter zu Beginn die Prädilektionsstellen der Seborrhoe mit Vorliebe zuerst erkranken, so ist die Annahme berechtigt, daß die bestehende seborrhoische Erkrankung durch den durch sie gesetzten Reiz imstande ist, die betreffenden Hautstellen entsprechend ihrer eigenartigen Reaktionsfähigkeit im Sinne eines Morbus Darier umzureagieren. Seborrhoisches Ekzem und

Morbus Darier mußten also auch in unserem Fall gewissermaßen übereinander geordnet zur Beobachtung gekommen sein.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv. Dozent Dr. *Engelhardt* für die mir bei der Abfassung der Arbeit geleistete Hilfe herzlichst zu danken.

Lebenslauf

Am 11. August 1902 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich *Diehl* und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. *Hahn* in *Niederbiel,* Kreis *Wetzlar,* geboren. Nach Übersiedlung meiner Eltern nach *Aßlar,* Kreis *Wetzlar,* besuchte ich hier 4 Jahre die Volksschule, trat Ostern 1912 in die Sexta des humanistischen Gymnasiums zu *Wetzlar* ein, und bestand daselbst Ostern 1922 die Reifeprüfung.

Im S. S. 1922 studierte ich in *Leipzig* Theologie, widmete mich aber vom nächsten Semester an dem Studium der Medizin an der Hessischen Ludwigs-Universität zu *Gießen* und verbrachte dort die ganze Studienzeit. Nach dem im S. S. 1925 bestandenen ärztlichen Vorexamen bezog ich die Gießener Universitätskliniken und bestand im W. S. 1927/28 das Staatsexamen.

Während meines praktischen Jahres war ich bis zum 1. Dezember 1928 am allgemeinen Krankenhaus in *Duisburg-Beeck* tätig, um alsdann den noch übrigen Teil an der Universitätshautklinik zu *Gießen* zu verbringen.

Schriftennachweis

Ausführliche *Literaturangaben* s. bei *Brünauer:* Acta Derm. Venereolog. VI. 163. *Sklarz:* Derm. W. 1922. 22. *Lippert:* Derm. Zeitschr. 1921. 35.

Außerdem:

Arndt: Dermatol. Wochenschrift. 75. S. 804. 1922.

Artom: Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 22. S. 851. 1927.

Bettmann: Derm. Wochenschrift. 74. S. 546. 1922.

Brünauer: Archiv f. Derm. u. Syphilis. 145. S. 303. 1924.

Buschke: Dermat. Wochenschrift. 74. S. 238. 1922.

Cavallucci: Zentr. Blätter f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 25. S. 444. 1928.

Fink: Zentr. Blätter f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 4. S. 799. 1927.

Fischer: Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiologie. 16. Heft 4. Seite 404—413. 1925.

Ischewski: Dermat. Wochenschrift. 74. S. 403. 1922.

Jaentsch: Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 23. S. 226. 1927.

Jordan: Dermat. Wochenschrift. 73. S. 889. 1921.

Louste u. *Barbier:* Dermat. Wochenschrift. 75. S. 936. 1922.

Meirowski: Dermat. Wochenschrift. 74. S. 19. 1922.

Pinkus u. *Ledermann:* Dermat. Wochenschrift. 74. S. 804. 1922.

Putten: Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 22. S. 362. 1927.

Schneider: Dermatol. Wochenschrift. 78. S. 9. 1924/1.

Scomazzoni: Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 23. S. 77. 1927.

Siemens: Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten. 25. S. 764. 1928.

Spitzer: Arch. f. Derm. u. Syphilis. 135. S. 362. 1921.

Stümpke u. *Feuerhake:* Arch. f. Derm. u. Syphilis. 153. S. 418. 1927.

Vollmer: Arch. f. Derm. u. Syphilis. 146. S. 346. 1924.

Werther: Zentr. Blätter f. Haut- u. Geschlechtskr. 21. S.147. 1927.